

称号及び氏名 博士(理学) 辻 敏永

学位授与の日付 平成 29 年 12 月 31 日

論 文 名 うつ病患者と疼痛に関する疫学研究

論文審査委員 主査 藤井 郁雄

副査 八木 孝司

副査 児玉 靖司

論文要旨

2017年10月31日

辻 敏永

うつ病患者と疼痛に関する疫学研究

第1章：緒言

近年、うつ病の患者数は増加の一途をたどっており、日本におけるうつ病の有病率は約3%、患者数は100万人を超えている。うつ病は患者にとって、生活の質(quality of life: QoL)を悪化させ、労働の機会を消失するのみならず希死念慮が生じることもある。

うつ病は様々な身体症状を呈することが知られており、その一つとして疼痛症状があげられ、その有病率は平均65%と報告されている。疼痛症状を併発したうつ病患者の病態は重篤であるという海外の報告が多いにも関わらず、日本において、疼痛症状を併発したうつ病患者に関する疫学研究の報告はほとんどない。

またうつ病が疼痛を引き起こす一方、疼痛がうつ病を引き起こす場合も多く報告されている。例えば慢性疼痛の中でも発症頻度の高い慢性腰痛におけるうつ病の併発率は約50%と高頻度であることが知られている。しかし日本の整形外科領域においてメンタル面のケアは重視おらず、その基礎とされるべき日本人の慢性腰痛患者に併発するうつ病についての疫学研究の報告もない。

一方、近時、多くの抗うつ薬が承認され、うつ病患者に対する福音となっている。抗うつ薬の多くは選択的セロトニン再取込阻害剤(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)とセロトニン・ノルアドレナリン再取込阻害剤(serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors: SNRI)に分類される。他方、疼痛は上行性痛覚伝達系により脳に伝達されることにより認識され、生体内の疼痛抑制機構である下行性疼痛抑制系により鎮痛効果が生じる。その鎮痛効果が生じる際には、セロトニンやノルアドレナリンによる下行性疼痛抑制系の賦活化を要する。しかしうつ病患者や慢性疼痛患者はシナプス間隙のセロトニンおよびノルアドレナリン量が減少していることで下行性疼痛抑制系の機能が低下しており鎮痛効果が減弱している。そこでシナプス間隙のセロトニンとノルアドレナリンを増加させ下行性疼痛抑制系の賦活化を亢進するSNRIは疼痛に

有効と考えられている。そのため SNRI の一つである duloxetine (DLX)はうつ病のみならず、多くの疼痛疾患に対する治療薬とされている。

以上のことから本研究の目的は、日本における(1)うつ病患者における疼痛症状の現状を明らかにすること、(2)慢性腰痛患者におけるうつ病の併発による現状を明らかにすることである。さらに、(3)うつ病と疼痛疾患に対する duloxetine の役割についても合わせて言及する。

第2章：うつ病に伴う疼痛の疫学研究（雑誌 3, 4、会議録 3, 4）

まず日本人の疼痛を併発したうつ病患者における疼痛強度、うつ病の重症度および医療サービスの使用頻度の関係性について検証した。データベースは Kantar Health 社の Japan National Health and Wellness Survey を用い、疼痛を有するうつ病患者と患者背景をマッチングさせた疼痛を有しないうつ病患者のデータを抽出し、その両群で患者 QoL、うつ病の重症度、労働生産性および医療資源の使用について比較した。その結果、疼痛を併発するうつ病患者は、うつ病が重症であり、QoL が悪化していることが明らかとなった。さらに労働生産性も悪化しており、医療資源の使用頻度も増加していた。一方、労働生産性の中でも欠勤の指標となるアブゼンティズムは両群で有意差はなく、欠勤をできるだけ避けようとする日本人の気質を表しているものと推測できた。

次に過去1年間でうつ病と医師に診断され、かつ疼痛を有する患者を抽出し、疼痛強度と患者の QoL、うつ病の重症度、労働生産性および医療資源の使用の相関について多変量解析を行った。その結果、疼痛を有するうつ病患者の疼痛強度と QoL の悪化およびうつ病の重症度は相関しており、さらに労働生産性の悪化や通院回数の増加とも相関していることが明らかとなった。一方、アブゼンティズムは疼痛強度と相関せず、前述と同様に日本人の気質を表しているものと推測できた。

以上のことから日本人のうつ病における疼痛の併発は患者の QoL やうつ病の病態悪化という身体的な負担を引き起こすばかりでなく、労働生産性の悪化による社会的損失や医療資源の使用の増加といった社会経済的な負担も引き起こすことを明らかにした。

第3章：慢性腰痛に併発するうつ病の疫学研究（雑誌 2、会議録 2）

慢性腰痛とうつ病は高頻度で併発していることが知られているため、うつ病を併発している群と併発していない群での患者背景、疼痛強度、患者 QOL、労働生産性および医療資源の使用頻度の比較を試みた。

データベースは Kantar Health 社の Japan National Health and Wellness Survey を用い、3ヶ月以上腰痛が継続している患者を慢性腰痛患者と定義した。

一方、うつ病のスコアである Patient Health Questionnaire-9 が 10 以上をうつ病を併発している群、10 点未満をうつ病を併発していない群とした。これら 2 群を比較した結果、うつ病を併発している慢性腰痛患者では疼痛強度が高く、さらに第 2 章と同様に患者 QoL の悪化、労働生産性の低下および医療資源の使用頻度の高さが有意であった。その際、欠勤の指標となるアブゼンティズムは両群で有意差は認められなかった。このことは第 2 章と極めて類似性が高い結果であった。

以上のことから、日本人のうつ病を伴う慢性腰痛患者はうつ病を併発していない患者に比較して身体的負担、経済的負担が増大しており、腰痛患者のメンタル面のケアが必要であることを初めて明らかにすることができた。

第 4 章：うつ病患者における duloxetine の効果 (雑誌 5)

抗うつ薬は主に SSRI と SNRI のカテゴリーに分けられ、duloxetine(DLX) は、SNRI に分類される薬剤である。SSRI と SNRI のいずれが有効かは多くの報告がなされているものの未だに決着を見ていない。さらに DLX の海外での承認用量は 120mg/日であり、日本の承認用量である最大 60mg/日と異なるため海外での報告は日本の日常診療の参考とはならない。そこでこれまで世界中で行われている臨床試験の結果から 60mg/日以下のデータを抽出し、SSRIs とその薬効を比較することを試みた。

その結果、有効性では、うつ病の指標となる Hamilton Rating Scale for Depression-17 の下位のサブ項目であり、患者の活動意欲に関係するとされている retardation subscale score だけが、うつ病の重症度に関わらず DLX の効果が高かったことを明らかにした。このことは脳内のノルアドレナリン量が患者の活動意欲と相関していると考えられていることと一致していた。一方、安全性については、DLX と SSRIs で違いはなかった。

第 5 章：慢性腰痛患者における duloxetine の効果：予測因子 (雑誌 1、会議録 1)

duloxetine (DLX)は抗うつ効果だけではなく鎮痛効果も有するが、抗うつ効果と同様に全ての患者に効果を発揮するものではなく、慢性腰痛患者での効果は 9.4 人に 1 人との報告もある。そこで DLX に反応する患者群を探索するために、国内第三相治験データのサブ解析を行った。

まず有効性の観点から DLX を投与した患者を、投与 1 ヶ月で 30%以上疼痛強度が改善した群、10%以上 30%未満改善した群および 10%未満改善した群に分け、14 週までの疼痛強度と患者 QoL の経時的変化をプラセボと比較した。その結果、投与 1 ヶ月で 30%以上疼痛強度が改善した群では、疼痛強度および患

者 QoL が大きく改善した。一方、10%以上 30%未満群ではプラセボと同程度、10%未満群ではプラセボよりも改善は小さかった。

次に安全性の観点から、5%以上の発現が見られた有害事象である悪心、傾眠、便秘のいずれかを投与開始 2 週間以内に発現した群と発現しなかった群で、14 週までの疼痛強度と患者 QoL の経時的変化をプラセボと比較した。その結果、投与 2 週間以内に有害事象が発現しなかった群の疼痛強度はプラセボよりも有意に改善した。一方、有害事象が発現した群では、さらに疼痛強度が大きく改善した。しかし患者 QoL は疼痛強度のような大きな改善は見られなかった。

以上のことから、早期に疼痛が改善もしくは有害事象が発現した患者は、DLX に反応する患者であり、薬剤のベネフィットを享受できる患者群であると推測された。

第 6 章：総括

本研究からうつ病は疼痛を併発した場合、うつ病の病態、患者 QoL、労働生産性が悪化し、さらに医療資源の使用が高頻度になっていることを日本人で明らかにした。また慢性腰痛でもうつ病を併発した場合、同様の結果であることも明らかにできた。

これらの疼痛とうつ病を併発した患者に対してはその双方に適応を持つ duloxetine (DLX) が有効と考えられるが、うつ病患者に対して、SSRIs との比較を行った結果、意欲に関する項目は SSRIs よりも効果が高いことを日本の用量内で示すことができた。さらに DLX が全ての患者で効果を発揮しない現状に鑑み、日本での臨床治験データを post hoc 解析した結果、早期に疼痛改善もしくは有害事象を発現した患者は DLX の利益を享受できる可能性を示唆することができた。

以上

雑誌

1. Response to duloxetine in chronic low back pain: exploratory post hoc analysis of a Japanese phase 3 randomized study. Tsuji. T, Itoh. N, Ishida. M, Ochiai. T, Konno. S. *J. Pain. Res.* **10**. 2157–2168 (2017)
2. The impact of depression among chronic low back pain patients in Japan. Tsuji. T, Matsudaira. K, Sato. H, Vietri. J. *BMC Musculo. Disord.* **17**. 447-455 (2016)
3. The incremental burden of pain in patients with depression: results of a Japanese survey. Vietri. J, Otsubo. T, Montgomery. W, Tsuji. T, Harada. E.

BMC. Psychiatry. **15.** 104. (2015)

4. Association between pain severity, depression severity, and use of health care services in Japan: results of a nationwide survey. Vietri. J, Otsubo. T, Montgomery. W, Tsuji. T, Harada. E. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **11.** 675-83. (2015)
5. Efficacy comparison of duloxetine and SSRIs at doses approved in Japan. Harada. E, Schacht. A, Koyama. T, Marangell. L.B, Tsuji. T, Escobar. R. *Neuropsychiatr Dis Treat.* **11.** 115-23. (2015)

会議録

1. Response to duloxetine in chronic low back pain: exploratory post hoc analysis of a Japanese phase 3 randomized study. Toshinaga Tsuji, Naohiro Itoh, Mitsuhiro Ishida, Toshimitsu Ochiai, Shinichi Konno. 44th The International Society for the Study of the Lumbar Spine. (Athene. 2017)
2. The impact of depression among chronic low back pain patients in Japan. Toshinaga Tsuji. Ko Matsudaira. Hiroki Sato, Jeffrey Vietri., 16th World congress on pain. (Yokohama. 2016)
3. 疼痛を有する日本人うつ病患者において疼痛の重症度が患者評価アウトカムに与える影響.,原田英治, Jeffrey Vietri, 大坪天平, 辻敏永, William Montgomery. 第22回 日本精神救急学会学術総会 (旭川. 2014年)
4. 日本におけるうつ病患者のアウトカムに及ぼす疼痛症状の影響. 原田英治, Jeffrey Vietri, 大坪天平, 辻敏永, William Montgomery. 第11回 日本うつ病学会学術総会 (広島. 2014年)

学位論文審査結果の要旨

平成 29 年 12 月 11 日

学位論文草稿提出者氏名：辻 敏永

学位論文草稿題目： うつ病患者と疼痛に関する疫学研究

近年、うつ病患者の数は増加の一途をたどっており、日本におけるうつ病の有病率は約 3%、患者数は 100 万人を超えている。うつ病は患者にとって、生活の質 (QOL) を悪化させ、労働の機会を消失するのみならず、希死念慮が生じることがあり極めて重篤な転帰をたどる場合もある。また、うつ病は様々な身体症状を呈することが知られており、その一つとして疼痛症状があげられ、その有病率は平均 65%と報告されている。疼痛症状を併発したうつ病患者の病態は重篤であるという海外の報告が多いにも関わらず、日本において、疼痛症状を併発したうつ病患者に関する疫学研究の報告は少ない。以上のことから本研究では、日本での、(1)うつ病患者における疼痛症状の現状 (2)慢性腰痛患者におけるうつ病の併発による現状、さらに(3)うつ病と疼痛疾患に対する duloxetine の役割について研究を行った。

本研究からうつ病は疼痛を併発した場合、うつ病の病態、患者 QOL、労働生産性が悪化し、さらに医療資源の使用が高頻度になっていることを明らかにした。また慢性腰痛でも同様に、うつ病を併発した場合、疼痛の病態、患者 QOL、労働生産性が悪化し、医療資源の使用が高頻度であることも明らかにできた。

これらの疼痛とうつ病を併発した患者に対してはその双方に適応を持つ duloxetine が有効と考えられるが、うつ病患者に対して、SSRIs との比較を行った結果、意欲に関する項目は SSRIs よりも効果が高いことを示すことができた。さらに duloxetine が全ての患者で効果を発揮しない現状に鑑み、その鎮痛作用による恩恵を受けるべき慢性腰痛患者は、投与 1 ヶ月以内に 30%の疼痛強度が改善した患者もしくは投与 2 週間以内に有害事象が発現した患者である可能性を示唆することができた。

以上のように、申請者は、国内外の医療データベースを統計学的に解析し、日本におけるうつ病患者と疼痛との関連性をはじめ明らかにした。また、抗うつ薬 duloxetine の国内第三相試験データの解析し、本薬剤の疼痛に対する有用性と限界を明らかにするとともに、新しい使用法を示すことに成功しており、申請者を博士（理学）の学位に値する能力をもつものと判断する。